UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956 - N° 91

TROUBLES DE LA GLYCOREGULATION DANS LE TRAITEMENT PAR DIAMIDINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 9 Juillet 1956

par

Maurice LEVRON

ÉLÈVE DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLOMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Né à NANTES (Loire-Inférieure), le 10 Janvier 1929

Examinateurs de la Thèse	MM. BONNIN, Professeur	*Président*
	JOULIA, Professeur	*Juges*
	SARIC, Professeur	
	MORETTI, Professeur	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LAQUIÈZE & Cie
91 Cours de la Marne

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0078

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1956 - N° 91

TROUBLES DE LA GLYCOREGULATION DANS LE TRAITEMENT PAR DIAMIDINES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 9 Juillet 1956

par

Maurice LEVRON

ÉLÈVE DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLOMÉ DE MÉDECINE TROPICALE

Né à NANTES (Loire-Inférieure), le 10 Janvier 1929

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. BONNIN, Professeur ..... *Président*

JOULIA, Professeur .....
SARIC, Professeur ..... *Juges*
MORETTI, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LAQUIÈZE & Cie
91 COURS DE LA MARNE

1956

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. patholog. et microsc. clin.	N...
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie.	MAYER
Hygiène et Cl. de la tuberculose	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM
Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique ophtalmologique	BESSIERE
Clin. chir. infantile et orthopéd.	POUYANNE
Clin. méd. et des mal. infect..	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clin. des malad. des voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et mentales	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrol. thérapeut. et climatol.	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPELE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie),
Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie), M. CAZAUX (Pharmacien 3e Section)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
	QUILICHINI

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREGE :

M. STOLL (Histologie).

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et méd. du trav.	L'EPEE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE
Chimie biologique	MAROUEVILLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE.
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIERE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Très humble témoignage de toute mon affection.

A MES PARENTS ET BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

Faible hommage de ma profonde tendresse.

A MES FILLES, SIGRID ET PATRICIA

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MORETTI

Nous le remercions très sincèrement de son amabilité à notre égard et des conseils précieux qu'il nous a prodigués.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

Monsieur le Médecin-Général de 2e classe P. LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945,
Officier du Mérite maritime.

Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945.

A Monsieur le Médecin-Commandant H. COLLOMB

Médecin-Chef du Centre neurologique de la IXe Région,
Professeur à l'Ecole d'application du Service de Santé colonial,

Qui nous a inspiré ce travail et que nous tenons à remercier tout particulièrement pour sa bienveillance et l'aide efficace qu'il a bien voulu nous apporter.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur MORETTI

Agrégé de Médecine générale,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945,
Mérite de l'Afrique Noire,
Chevalier de l'Etoile d'Anjouan,

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,

Monsieur le Professeur P. JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,
Officier de l'Instruction publique,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. BONNIN

Professeur de Médecine tropicale et clinique des Maladies exotiques,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique,

Chevalier du Mérite maritime,

Qu'il nous permette de lui adresser nos sincères remerciements pour avoir bien voulu accepter de présider cette thèse.

INTRODUCTION

Malgré l'emploi largement répandu de la lomidine dans la thérapeutique des trypanosomiases, des leishmanioses, et d'autres affections (maladie de Kalher), nous n'avons relevé dans la littérature que deux cas de diabète apparu après traitement lomidinique; celui de SERRE et coll. : « Diabète sucré au cours de traitement d'un myélome multiple par la diamidine » et celui de GLAISSE et coll. : « Diabète aigu après kala-azar traité par la diamidine ».

Nous avons eu l'occasion de voir dans le service de neuro-psychiatrie de l'Hôpital Michel-Lévy de Marseille, trois diabètes après traitement lomidinique.

L'intérêt de l'apparition du diabète au cours d'un traitement par la lomidine nous paraît double.

Il est théorique, il soulève un problème pathogénique complexe. Il est pratique, il pose la question de l'inocuité des diamidines dans la thérapeutique des trypanosomiases, des leishmanioses et accessoirement d'autres affections.

Nous allons dans l'étude qui suit, après un mot d'historique sur les diamidines, et quelques précisions sur la « chimie » de la lomidine, décrire le diabète de ces cinq observations et en signaler les points intéressants.

Nous essaierons ensuite d'apporter quelques hypothèses sur la pathogénie du diabète lomidinique en dégageant quelques notions d'utilité pratique.

CHIMIE

Historique Les diamidines d'Ewins Leur mode d'action.

YORKE, LOURIE et leurs collaborateurs donnèrent une impulsion nouvelle et féconde à la réalisation de trypanocides d'une structure chimique encore inédite, en faisant la preuve que la synthaline ou décaméthylène guanidine, substance hypoglycémiante, agissait sur le flagellé, non pas indirectement en diminuant le glucose indispensable à son métabolisme, mais bien directement.

Le renversement de cette hypothèse par YORKE et LOURIE entraîna la fabrication et l'essai de nombreuses substances de structures voisines de celle de la synthaline : guanidine, isothiourée, amidines, amines de longue chaîne alcoyle et alcoylène.

EWINS, en 1939, prépare une longue chaîne de substance nouvelle : les diamidines aromatiques, dont le point commun était de présenter, à l'image de la synthaline, deux groupes polaires fortement basiques, reliés par un pont carboné.

Ainsi l'on passa du groupe guanidine au groupe guanyl plus simple.

On retient trois diamidines aromatiques symétriques du type :

Structure de X	*Désignation scientifique*	*Appellation courante*	*Référence*
— CH = —	4-4' diamidinostilbène.	Stilbamidine	M.B. 744
—o— (CH_2) 3—o	4-4' diamidinodiphénoxypropane.	Propamidine	M.B. 782
—o— (CH_2) 5—o	4-4' diamidinodiphénoxypentane.	Pentamidine	M.B. 800 25 12 R.P.

Les trois diamidines aromatiques se montraient très actives sur les trypanosomes, les infections à leishmanies.

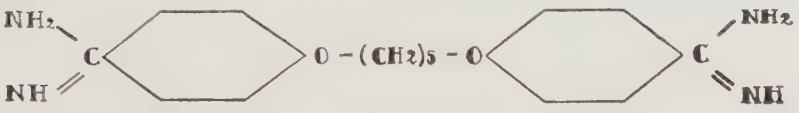
Les sels du 4-4' diamidino-diphénoxypentane (pentamidine anglaise, lomidine française), trypanocides puissants à dose thérapeutique, faisant disparaître le flagellé du sang périphérique dès la première injection, sont pratiquement dépourvues de toxicité et ont à ce point de vue un énorme avantage sur les arsenicaux organiques pentavalents jusqu'ici utilisés; l'œil et le rein ne sont pas lésés; le foie ne l'est que dans le cas de doses toxiques.

Les diamidines agissent dans les maladies parasitaires d'une façon plus discrète en fin de catabolisme dans la phase d'exploitation de l'acide pyruvique par la carboxylase. Cette phase est capitale pour la croissance du germe. Elle donne naissance en effet à la série acétique nécessaire à l'élaboration des protéines spécifiques (Launoy-Pilles).

En résumé, partant de l'hypothèse très grossière d'un effet trypanocide indirect par action hypoglycémiante chez l'hôte, les chercheurs ont été amenés à synthétiser des substances très actives. On découvrit qu'elles agissaient en fait sur le chimisme glucosé indispensable au germe pour subsister.

Sels de pentamidine utilisés.

C'est le diméthanesulfonate du 4-4' diamidino-diphénoxy-pentane répondant à la formule suivante :



qui fut utilisé.

Son poids moléculaire : 532.

C'est une poudre cristalline soluble dans l'eau. Le pH des solutions à 5 % est 4,3. Sels hygroscopiques et altérables à la lumière.

Ce produit est présenté sous deux formes :

1° En solution, toute prête pour l'emploi, de méthane sulfonate de lomidine titrée à 4 % (titre exprimé en lomidine base).

1 cm^3 = 40 mg de lomidine base.

— Ampoules de 3 cm^3,

— Flacons de 50 cm^3.

2° En poudre sèche, à dissoudre au moment de l'emploi :

Flacons de 24 cm^3 renfermant 1 g de lomidine base (sous forme d'iséthionate de lomidine).

Toxicité des sels de pentamidines.

Gasq et Lapeysonnie signalent que les seuls accidents observés sont des incidents immédiats pouvant survenir au cours du traitement.

D'autre part, SALEUM et CHASSAIN ont résumé sous forme de tableaux les principaux accidents rapportés après injection de 1 mg à 1,5 mg par kilogramme de poids en utilisant la voie intraveineuse.

Les pourcentages indiqués sont rapportés au nombre d'injections pratiquées (1.616) :

Appareil cardiovasculaire :

Hypotension	66,7 %
Tachycardie	49,1 %
Refroidissement des extrémités	59,7 %
Lipothymie	0,2 %
Syncope	0,06 %

Appareil digestif :

Nausées	2,5 %
Vomissements	0,5 %

Système nerveux :

Céphalées	7,3 %
Vertiges	0,1 %

Des troubles sécrétoires (sueurs profuses, sialorrhée) ont été rarement observés.

Tous ces incidents, qui ont d'ailleurs un caractère transitoire, sont caractéristiques d'un déséquilibre passager du système vago-sympathique; et qui, selon WIDAL, serait sous la dépendance d'un trouble sérique.

Lorsque le médicament est injecté par voie intra-musculaire à la dose de 1 à 3 mg par kilo de poids corporel, le tableau reste le même, mais d'intensité moins élevée. Les troubles disparaissent un peu plus lentement (en général 15 à 45 minutes après l'injection) que lorsque le médicament est introduit par voie intra-veineuse.

Kirk et Henry, Sati décrivent aussi les réactions tardives (trois mois après l'arrêt du traitement) : troubles sensitifs et névrite périphérique, spasmes musculaires, troubles sensoriels, troubles visuels, troubles psychiques.

Les solutions anciennes altérées par la lumière seraient plus toxiques, mais certains de ces troubles ont été observés, après forte dose du produit en solution fraîche.

Kirk, Henry, Daubney et Hudson obtiennent expérimentalement, à doses toxiques, des lésions de congestion intense du rein et du foie; cette glande peut subir une intense dégénérescence graisseuse.

Rétention, stockage et élimination des diamidines aromatiques.

Les travaux intéressant la métabolisation de la lomidine sont peu développés.

On sait cependant que l'élimination urinaire, importante les premiers jours qui suivent l'injection, devient rapidement inappréciable par colorimétrie au glyoxal (10^{-5}).

Les liquides extra-cellulaires, le plasma notamment, ne contiennent que quelques milligrammes de pentamidine circulante.

La masse de produit est stockée par les tissus.

L'élimination après quelques jours, est imputable au flux biliaire qui alimente une élimination fécale discrète, mais sans seuil (G. Pille).

L'allure générale du devenir des diamidines aromatiques dans l'organisme animal, explique qu'après plusieurs mois de rétention, les liquides circulants en contiennent encore des concentrations de l'ordre de 10^{-6}, largement supérieures au titre trypanocide 10^{-8}.

Posologie et conduite de traitement
dans les observations cliniques.

Première injection : 2,5 mg par kilogramme de poids.

Seconde injection : 5 mg par kilogramme de poids et par injection.

Une série de dix injections à raison d'une tous les deux jours.

———

La lomidine et le métabolisme des hydrates de carbone.

I. — A la suite de leurs observations, GLAISSE, DIMATTEO, DENIL et DE TRAVERSE réalisent une expérimentation sur le chien.

Ils se servent de trois groupes de chiens.

Le groupe A soumis à des doses faibles.

Le groupe B à des doses fortes.

Le groupe C à des doses léthales de lomidine.

Chien A, 14 k, dose équivalente à la dose thérapeutique, 0,06, puis 0,12 à partir du huitième jour.

Désignation	— JOURS —				
	1°	3°	7°	11°	14°
Glycémie ...	0,95	1,02	0,87	0,99	0,96
Glycosurie ..	0	0	0	0	0

Chien B, 8,500 k, dose équivalente à la dose thérapeutique, 0,03, 0,06, huitième jour.

Désignation	— JOURS —				
	1°	3°	7°	11°	14°
Glycémie ..	0,89	0,92	0,94	1,02	0,99
Glycosurie ..	0	0	0	0	0

Les deux groupes A et B ont présenté, au cours de l'expérimentation, un œdème localisé à la cuisse au huitième jour, et qui a duré après cessation de l'expérimentation.

Chien C, 10 k, l'animal reçoit chaque jour des doses croissantes de diamidine.

Premier jour : 300 mg, soit 3 mg par kilo.

Deuxième jour : 600 mg, soit 6 mg par kg.

Troisième jour : 1 g, soit 100 mg par kilo.

Mort le troisième jour, six heures après l'injection. Le sucre n'est apparu à aucun moment, pas même dans les urines et dans la vessie prélevés après la mort.

A l'autopsie on note une congestion hépatique.

Conclusion. — Quelle que soit la dose injectée chez le chien, il n'a été observé ni glycosurie, ni glycémie au-dessus de la normale.

II. — Wien, Freeman et Scotchs étudient les modifications du métabolisme glucidique chez le lapin, par divers diamidines (phénamidine, stilbamidine, propamidine, pentamidine) concluent que le taux de la glycémie n'est affecté qu'à des doses élevées, proches du niveau toxique.

Plus spécifiquement, ils démontrent que :

— La phénamidine, par voie intraveineuse, n'agit guère sur la glycémie.

— La stilbamidine, à dose presque toujours mortelle, manifeste des propriétés hyperglycémiantes.

— La propamidine, sous-cutanée, entraîna une hyperglycémie marquée; par voie intraveineuse, l'emploi des doses faibles abaissèrent la glycémie et celui de doses fortes l'augmentaient, pour aboutir à un stade d'hypoglycémie fatale.

— La pentamidine à dose voisine de la dose mortelle eut un effet hyperglycémiant.

L'hypoglycémie provoquée par l'adrénaline est réduite par l'injection de stilbamine.

Dans quelques cas, l'ergotoxine améliore l'action hyperglycémiante de la lomidine. Chez les animaux surrénalectomisés, l'hyperglycémie provoquée par la stilbamine est réduite, l'administration répétée des diamidines à fortes doses produit une dépression marquée du glycogène hépatique.

III. — Gasq et Lapessonie ont étudié l'action sur la glycémie, chez l'homme, après injection de la lomidine.

Leurs expériences ont été réalisées sur un groupe de noirs sains et un groupe de noirs trypanosomés, choisis en première et deuxième période de la maladie.

On relève de façon constante des variations de la glycémie avec un maximum d'une demi-heure après l'injection chez le noir trypanosomé, et de 150 minutes chez le noir sain.

Cette étude a été réalisée par des dosages répétés pendant une heure ou une heure quinze après injection de trois milligrammes de pentamidine par kilo. Il a été trouvé une chute brutale du taux de la glycémie à 23 % vingt minutes après.

Les malades choisis en première et deuxième période, à jeun depuis douze heures, reçoivent tous les jours le matin une injection intramusculaire de lomidine à raison de 3 mg de produit actif par kilogramme de poids. Chaque série comprend cinq injections.

Avant chaque injection, une prise de sang recueillie sur fluorure de sodium est pratiquée en vue de l'établissement de la glycémie de base. Puis, dix minutes après l'injection trypanocide, de dix en dix minutes et jusqu'à une heure, de nouvelles prises de sang sont effectuées et la glycémie dosée immédiatement.

Les auteurs ont choisi ce laps de temps (une heure) après avoir observé au préalable que chez deux malades témoins les chiffres de la glycémie revenaient au taux antérieur une heure après l'injection.

Pour doser la glycémie, les auteurs ont utilisé la méthode de Schaffer-Hartmann qui permet d'opérer sur 2 cc de sang total qui subissent une dilution et une défécation tungstique : 5 cc du filtrant sont opposés à un réactif convenablement préparé libérant une quantité d'iode proportionnelle à la glycémie; l'opération se fait au bain-marie et pour chaque dosage ou série de dosages on opère en présence d'un témoin. Le titrage final se fait à l'aide d'une solution d'hyposulfite de sodium 0,2 N. De la différence de volume employé pour le témoin et le malade on déduit la glycémie.

Les courbes des glycémies en fonction du temps après injection de lomidine chez les trypanosomés peuvent être ainsi schématisées :

— Aucune différence entre la première période de la trypanosomiase et la deuxième période.

— Augmentation régulière de la glycémie du moment de l'injection jusqu'à la vingtième minute, où elle passe par un maximum.

— Chute brutale de l'ordre de 23 % et 26 % respectivement chez des malades en première et en deuxième période entre 20 minutes et 30 minutes.

— Remontée progressive de la glycémie après la trentième minute pour atteindre une heure après l'injection, sensiblement le niveau de la glycémie au départ.

L'injection répétée de doses thérapeutiques de lomidine ne semble pas avoir, chez un même malade, d'action rémanente sur la glycémie.

Par ailleurs, les auteurs ne signalent pas d'accidents.

IV. — Enquête en Afrique Equatoriale Française. — Le professeur agrégé Miletto nous a communiqué l'extrait du rapport annuel 1954 sur l'A.E.F. du médecin-général P. Richet.

« Au cours des séances de lomidinisation de ses districts de Bimbo et de Mogoumba, le médecin-chef du secteur XIII a effectué des dosages de glycémie sur cinquante sujets dans l'heure qui a suivi l'injection.

» Il a utilisé l'hémoglycomètre de Zeiss Ikon.

» *Les conclusions sont les suivantes :*

— Dans l'heure qui suit l'injection :

82 % des lomidinisés présentent de l'hypoglycémie.

6 % des lomidinisés présentent de l'hyperglycémie.

12 % n'offrent pas de modification de glycémie.

— En moyenne, la lomidine prophylactique entraîne une hypoglycémie manifeste de l'ordre de 15 à 20 % dans l'heure qui suit l'injection.

— Le maximum de la chute de la glycémie se manifeste entre 15 et 30 minutes après l'injection. C'est à ce moment que surviennent les accidents.

— Les accidents sont plus fréquents aux heures chaudes de la journée. Or, la chute de la glycémie semble, aussi, plus importante aux heures chaudes (baisse de 19,05 %) dans la fin de la matinée contre 13,6 % dans l'après-midi ».

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les cinq observations qui suivent sont absolument superposables.

Il s'agit de trois observations du service de neuro-psychiatrie de l'Hôpital militaire de Marseille (prof. H. COLLOMB) : deux concernant des malades atteints de troubles mentaux, inoculés par *trypanosoma gambiensé* au titre thérapeutique; la troisième est celle d'une trypanosomiase naturelle chez un Africain.

Deux autres observations ont été recueillies dans la littérature : celle de SERRE et COLL : « Diabète sucré au cours de traitement d'un myélome multiple », et celle de GLAISSE et COLL : « Diabète après kala-azar ».

Après un temps de latence plus ou moins long, dans les cinq cas apparaît un diabète qui va disparaître après une courte évolution. Dans une de nos observations, le diabète continue à évoluer d'une façon capricieuse.

OBSERVATION I

Diabète transitoire apparu après traitement lomidinique d'une trypanosomiase d'inoculation chez un schizophrène.

Début : 43 jours après le traitement (4,750 g de lomidine en deux cures).

Durée de l'évolution : deux mois.

Mac..., Martiniquais, âgé de 26 ans.

Entre dans le service de neuropsychiatrie pour troubles mentaux, le 19 janvier 1952.

Le passé de ce malade comporte des manifestations éthyliques, palustres, et des épisodes dysentériques en Extrême-Orient, où il a fait un séjour de 1949 à 1951. Son état psychopathique semble avoir débuté en 1950 par un épisode confusohallucinatoire de courte durée. Par la suite, il a présenté des manifestations plus ou moins aiguës, considérées comme des phénomènes névropathiques. Au cours de ces différentes manifestations, aucune anomalie d'ordre diabétique n'a été signalée (glycémie normale et absence de sucre dans les urines).

Actuellement le tableau psychiatrique de ce malade confirme un syndrome schizophrénique : délire paranoïde avec idées d'influence extérieure, hallucinations verbales, isolement, apragmatisme, inertie, gâtisme.

Les examens biologiques et radiologiques donnent les résultats suivants :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Sang : hémogramme normal. Vitesse de sédimentation : 4-17. Protides : 65 ‰. S/G : 1,5.

— Tests hépathiques : Gros : 2,1. Hanger : —.

— Liquide céphalorachidien : liquide clair. Albumine : 0,30; sucre : 0,64; chlorures : 7,10 g; cytologie : 0,4 élément au mm^3.

— Examen ophtalmologique : fond d'œil normal.

— Radiographie pulmonaire : image thoracique normale.

— Electro-encéphalogramme (22 juin 1951) : activité électrique rapide et infravoltée dans laquelle se différencient de nombreux rythmes

théta, soit isolés, soit disposés en petites bouffées hypersynchrones. Pas d'élément pathologique localisable dans les dérivations à grande distance interélectrode, ou dans les tracés effectués avec une électrode référentielle).

S.L.I. : sans effet notable.

L'hyperpnée : ralentit les rythmes et augmente dans de très fortes proportions les rythmes thêta déjà signalés.

Conclusion. — Tracés anormaux, en faveur d'une atteinte d'ordre vraisemblablement métabolique des formations de la base du cerveau, réglant l'électrogénèse cérébrale.

Après échec des thérapeutiques convulsivantes (10 électrochocs), le malade est soumis à une thérapeutique nouvelle qui, chez d'autres malades, avait donné d'excellents résultats : la trypanosomiase d'inoculation (*Trypanosoma gambiensé*). Avant l'inoculation, le malade a été l'objet d'une série d'examens biologiques et radiologiques :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Hémogramme normal. Glycémie : 1 g; protides : 67 g ‰.

— Radiographie pulmonaire : image thoracique normale.

— Radiographie de la selle turcique normale.

— Liquide céphalorachidien : albumine : 0,25 g; glucose : 0,50 g; cytologie : 0,5 élément au mm^3.

— Examen ophtalmologique : fond d'œil normal.

— E.E.G. (25-1-52)) : ébauche d'alpha à 9 c/s avec rythmes thêta à 7 c/s dans les régions postérieures. Ces rythmes thêta se produisent de manière hypersynchrone; ils sont particulièrement importants dans les régions antérieures et moyennes. Pas d'élément pathologique localisable dans les dérivations coronales, mais rythmes thêta hypersynchrones importants. L'hyperpnée ne modifie pas de façon notable la fréquence des rythmes. La S.L.I. est sans effet notable.

L'inoculation est faite le 4 février 1952 : voie intradermique, fosse susépineuse, deux points à droite, deux points à gauche. L'évolution se fait selon le mode habituel : papules aux lieux d'inoculation, revêtant le type du classique furoncle sans tête; adénopathies régionales satellites; premier accès thermique le 14 février, c'est-à-dire dix jours après l'inoculation; découverte des T. gambiensé dans le sang périphérique

le 22 février 1952. On laisse évoluer la trypanosomiase jusqu'au 13 mai. A cette date, les examens biologiques montrent : un liquide céphalo-rachidien normal; une glycémie normale; une absence de glycosurie. L'.E.E.G. du 14 mars 1952 est un peu modifié par rapport au précédent : les régions antérieures et moyennes du scalp comportent presque uniquement du rythme thêta à 6-7 c/s. Diffusion d'un rythme thêta à 5 c/s en régions frontales. En dérivations triangulaires postérieures, le rythme thêta fait place à un alpha à 8-9 c/s. H.P.N. : sans effet notable. S.L.I. : n'entraîne pratiquement pas. Conclusion : tracés perturbés comportant des rythmes thêta importants surtout en régions antérieures et moyennes.

Le 13 mai, un traitement par la lomidine et la tryparsamide est institué selon la technique habituelle : une injection intramusculaire de 250 mg de lomidine tous les deux jours et une injection intraveineuse de tryparsamide à 1 g, hebdomadaire.

A cette première cure le malade reçoit : 2,375 g de lomidine et 5 g de tryparsamide.

Reprise de la thérapeutique du 31 juillet au 20 août (traitement identique).

Les examens biologiques pratiqués chaque semaine, à partir du début du traitement, montrent les premières anomalies du métabolisme glucidique le 31 juillet. Cette date est approximative ,en raison du rythme hebdomadaire des examens.

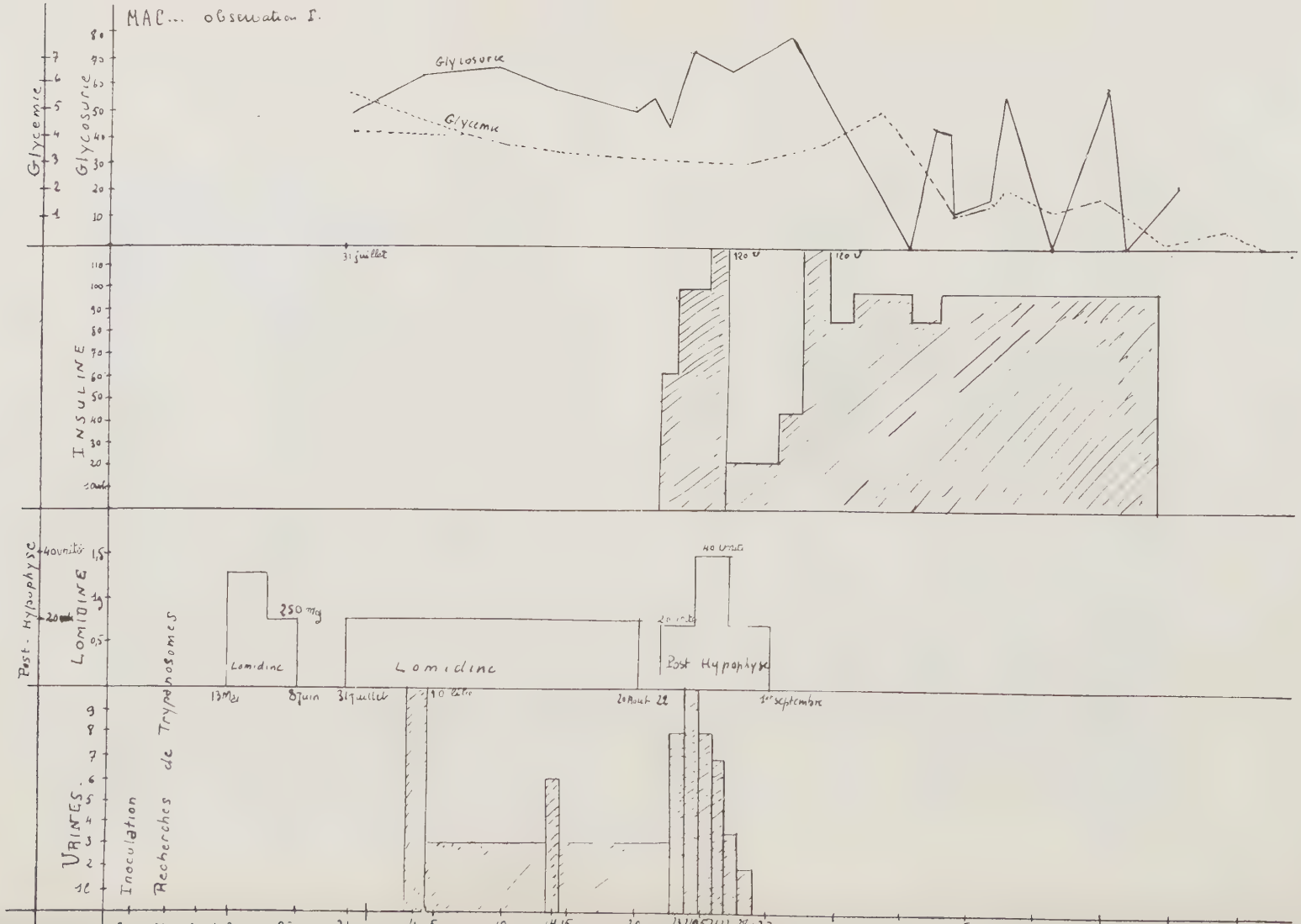
L'E.E.G. pratiqué le 4 août 1952 montre des anomalies plus marquées que celui du 14 juin 1952.

La partie psychiatrique de cette observation ne nous intéresse pas ici, signalons seulement que le malade a été amélioré d'une façon spectaculaire pendant l'évolution de la trypanosomiase. Lors de la thérapeutique (lomidine-tryparsamide), les troubles mentaux ont réapparu d'une façon discrète. Une série d'électro-chocs a été nécessaire pour assurer une guérison définitive (délai d'observation : un an).

Ce qui nous intéresse ici, c'est le diabète.

Les principales caractéristiques du diabète sont résumées dans les courbes ci-contre.

Le début a été brutal : les premiers examens anormaux, le 31 juillet 1952, montrent 3,90 g de glycémie, 51 g de glycosurie avec acétonurie.


MAC... observation I.
Glycémie
Glycosurie
Glycosurie
Glycémie
31 juillet
120 U
120 U
INSULINE
40 unités
Post-Hypophyse
LOMIDINE
250 mg
Lomidine
Lomidine
40 Unités
Post Hypophyse
13 Mai
8 juin
31 juillet
10 Août
20 Août 22
1er septembre
URINES.
Inoculation
Recherches de Trypanosomes

La notion d'une polyurie, non mesurée volumétriquement, précède de quelques jours ces examens. Le premier contrôle, fait le 4 août 1952, donne un chiffre de 10 litres. Ce diabète est apparu approximativement cinquante jours après la fin de la première cure de lomidine et avant l'institution de la seconde.

Son évolution s'échelonne sur deux mois environ. Il n'est guère influencé par l'insuline, ainsi qu'en témoigne sa stabilité relative vis-à-vis des doses d'insuline variables (le passage de 120 u à 20, n'influence nullement le taux de glycémie et de glycosurie).

Il s'accompagne d'une polyurie remarquable (8 à 10 l) qui ne répond pas d'une façon évidente à la posthypophyse.

Malgré l'intensité de la glycémie (jusqu'à 5 à 6 g) et de la glycosurie (plus de 70 g/l) ce diabète a été remarquablement toléré et ne s'est accompagné d'aucun amaigrissement. Il s'est terminé assez brutalement, avec une évolution remarquablement courte. Aucun trouble diabétique n'a été relevé dans les dix mois qui ont suivi cette guérison.

*
* *

OBSERVATION II

Diabète transitoire apparu après traitement lomidinique d'une trypanosomiase d'inoculation chez un schizophrène.

Début : Six mois après le traitement (1,68 *g de lomidine en une cure*). *Durée de l'évolution : cinq mois.*

Mari..., âgé de 38 ans, entre dans le service de neuropsychiatrie le 16 juillet 1952 pour troubles mentaux et en sort le 26 juillet 1952.

Le passé de ce malade comporte des manifestations éthyliques, un état prédémentiel en Extrême-Orient où il a fait un séjour d'un an.

Par la suite, le malade entre de nouveau dans le service, le 5 novembre, en état de confusion extrême. Au cours de ces différentes manifestations, aucune anomalie d'ordre diabétique n'a été signalée (glycémie normale, absence de sucre dans les urines). Après avoir subi une cure de strychnine, une pneumo-encéphalo-gazeuse montre « une bonne injec-

tion des citernes de la base, des ventricules latéraux et du troisième ventricule. Aspect normal des cornes temporales des ventricules latéraux. Cornes occipitales peu développées ».

Le malade sort le 9 mars 1953.

Réhospitalisé le 18 janvier 1954, il présente un tableau psychiatrique confirmant un syndrome schizophrénique avec troubles du comportement, amnésie de fixation, idées d'influence extérieure, isolement, inertie.

Les examens biologiques et radiologiques donnent les résultats suivants :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Sang : urée, 0,30; hémogramme : G.R. : 5.380.000, G.B. : 9.800; lymphocytes : 37; morocytes : 8; polyneutro : 52; éosino : 1; baso : 0.

Vernes résorcine : 1re lecture, 42; 2e lecture, 115. I.P. : 73. Vitesse de sédimentation : 21-31.

— Crachats : absence de B.K.

— Tubage gastrique : absence de B.K.

— Tests hépatiques : normaux.

— Examen ophtalmologique : signes de dégénérescence rétinienne du pôle postérieur, bilatéral, plus marqué à gauche, avec fins exusdats en grappe maculaire. T.A.R. 45. Vaisseaux normaux.

— Liquide céphalorachidien : liquide clair. Albumine : 0,20; cytologie : 7 éléments au mm3. B.W : —. Benjoin :0.00002.22221.00000.0.

— Electro-encéphalogramme : Tracé composé uniformément d'une activité alpha lente, à 8 c/s, sans anomalie paroxystique, avec parfois une dépression de l'amplitude.

Pas de modification aux activations.

Conclusion. — Tracé anormal par la lenteur de son rythme de fond, paraissant amélioré par rapport à celui du 9 janvier 1952 où le rythme de fond était à 6 c/s.

Après échec des thérapeutiques psychiatriques habituelles, le malade est inoculé par *trypanosoma gambiensé*.

Avant cette thérapeutique, les divers examens révèlent :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Sang : urée : 0,25. Vitesse de sédimentation : 4-17. Hémogramme : G.R. : 5.250.000, G.B. : 8.000; lympho : 35; monocytes : 10; polyneutro : 42; éosino : 3; baso : 0.

— Electro-encéphalogramme : alpha à 9 c/s, en interférence continue, avec un rythme thêta diffus, les deux activités sont bien bloquées par l'ouverture des yeux. A noter aussi des ondes sporadiques lentes, de faible amplitude et de 4 c/s environ. Dans les triangles, on remarque que l'alpha est bien différencié et bien ondulé, lorsque les interférences thêta sont bien marquées.

H.P.N. : sans effet notable.

S.L.I. : montre une amplitude nette à l'entraînement modéré aux différentes fréquences de stimulation, avec une tendance extensive de la reprise de surface.

Conclusion. — Amélioration nette de l'électrogénèse cérébrale.

— Radiographie pulmonaire : Image thoracique normale.

L'inoculation est pratiquée le 23 janvier 1955, à 10 heures, voie intradermique, deux points à droite et deux points à gauche. L'évolution se fait selon le mode habituel : papules aux lieux d'inoculation, revêtant le classique furoncle sans tête, adénopathies régionales au niveau du sterno-cléïdomastoïdien. Premier accès thermique, cinq jours après l'inoculation.

On laisse évoluer la trypanosomiase jusqu'au 8 février. A cette date, les examens biologiques montrent :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Sang : Test de Thorn à l'A.C.T.H. : avant injection, 840 éosinophiles; au bout de 4 heures : 650.

Hémogramme : G.R. : 5.330.000, G.B. : 9.800; lymphocytes : 37; monocytes : 8; polyneutro : 52; éosino : 1; baso : 0. Vernes résorcine : 42, 115. I.P. : 73. Vitesse de sédimentation : 21-31.

— Dosage des 17 cétostéroïdes : 16 mg par jour.

— Crachats : absence de B.K.

— Radiographie pulmonaire : Sinus latéral extérieur gauche comblé, deux petites opacités pulmonaires de la grosseur d'un petit pois se projetant dans les deux arcs antérieurs des troisième et quatrième côtes gauche.

Le 8 février 1955, un traitement lomidinique est mis en cours, associé avec le moranyl. Le malade reçoit 1,68 g de Lomidine.

Il est suivi régulièrement pendant trois mois : bilan glucidique hebdomadaire, vitesse de sédimentation, courbe thermique, poids.

La guérison de sa trypanosomiase est rapide et ses troubles mentaux disparaissent totalement.

Il attend son rapatriement sur son pays d'origine; la surveillance médicale se borne à la prise de température, au contrôle hebdomadaire de la vitesse de sédimentation. L'état général est parfait. En octobre 1955, à la suite d'une polyurie constatée fortuitement, un bilan glucidique révèle un diabète.

Les principales caractéristiques de ce diabète sont réunies dans le graphique ci-contre.

Les premiers examens, anormaux, le 25 octobre, montrent une glycémie à 2,03 g, et une absence de sucre dans les urines.

Ce diabète est apparu six mois environ après la fin de la cure de lomidine, période d'incubation plus longue que dans la première observation (50 jours).

Son évolution s'échelonne sur cinq mois, elle est influençable par l'insuline.

Malgré l'intensité de la glycémie (jusqu'à 3,60 g) et de la glycosurie (28,8 g), ce diabète a été remarquablement toléré et ne s'est accompagné d'aucun amaigrissement.

Aucun trouble n'a été signalé depuis le mois de février.

Il faut remarquer ici que le début de ce diabète est difficile à préciser. Etant donné sa bonne tolérance il a pu débuter bien avant le premier contrôle de la glycémie et de la glycosurie.

*
* *

OBSERVATION III

Diabète apparu après traitement lomidinique d'une trypanosomiase. Début : Soixante jours après l'installation d'une première cure de 1,50 g de lomidine.

Février
Mars
AVRIL

Nia... (Sidibé) est un jeune Mossi âgé d'une trentaine d'années apparemment, qui est militaire depuis quatre ans et se trouve en Extrême-Orient depuis onze mois quand il est hospitalisé à Saïgon le 2 décembre 1954. Il présente un état infectieux peu fébrile (38°). Un syndrome méningé discret (céphalées, vomissements, raideur méningée), motive une ponction lombaire qui montre un liquide clair, un peu hypertendu, avec 227 éléments au mm³ dont 60 % de lymphocytes, 0,70 g d'albumine, 0,88 g de glucose, 7,13 g de chlorures, et un benjoin colloïdal dévié à gauche : 012.222.222.100.000, B.W. : négatif, recherches et cultures de parasites négatives.

L'état général est assez bon, mais la peau est terne et furfuracée. Le sujet est souriant et approbatif. Son sourire béat s'accompagne d'un ralentissement psychomoteur évident : gestes lents, décomposés, hébétitude. Le malade se plaint de céphalées, d'anorexie, de troubles du sommeil. Il souffre d'un prurit incessant sur tout le corps, depuis longtemps, gênant le sommeil. Il présente aussi une polyadénopathie généralisée, surtout cervicale. La rate est à la limite de la palpation. L'examen neurologique est à peu près négatif en dehors du léger syndrome méningé, à peine peut-on noter quelques myoclonies de la face et de l'hypotonie musculaire généralisée, contrastant avec une certaine hyperréflexie.

Le tableau de trypanosomiase évident, cliniquement confirmé par la ponction lombaire commandait une série d'examens biologiques :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Examen ophtalmologique : fond d'œil normal.

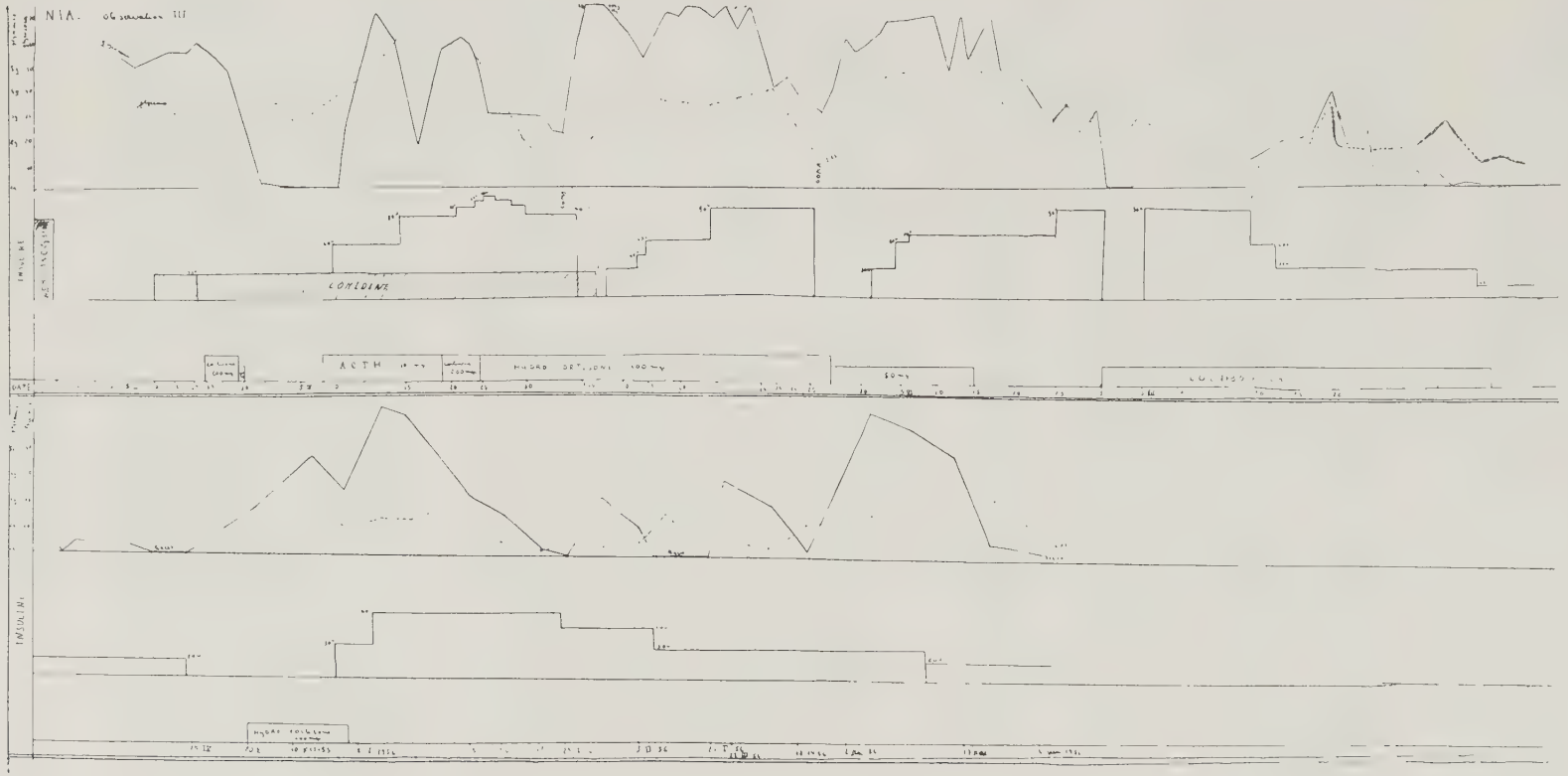
— Sang : hémogramme : G.R. : 3.350.000, G.B. : 6.100; polyneutro : 64; lymphocytes : 27; monocytes : 9. Vitesse de sédimentation : 122-145. Une augmentation des gamma globulines. Une absence de parasites. Glycémie normale.

— Electro-encéphalogramme : association de tracés désynchronisés et de très nombreux éléments paroxystiques delta.

— Biopsie ganglionnaire : montre une réaction subaiguë, presque uniquement plasmocytaire et nettement exsudative.

Pas d'endo et de périvascularite. Pas d'infiltration éosinophile malgré l'absence d'éléments spécifiques.

Un traitement par la lomidine fut entrepris : du 18 décembre 1954 au 5 janvier 1955, le malade reçût 10 injections 2 cc-3 cc, puis 8 fois 5 cc, soit 1,67 g de lomidine.


NTA.
COMBIDEX
ACTH
INSULIN

Nouvelle série d'examens :

— Liquide céphalorachidien, 5 janvier : 115 éléments blancs (lymphocytaires), absence de trypanosomes et de cellules de Mott.

B.W. : négatif.

Benjoin colloïdal dévié vers la gauche : 012.222.222.100.000.

Albumine : 0,65 g.

Chlorure : 7,07 g.

Sucre : 1,56 g au lieu de 0,88 g et 0,56 g avant le traitement.

— Radioscopie pulmonaire : image thoracique normale.

— Sang : lipides : 8,26 g; Mac Lagan, 6 unités.

Le malade reçoit le 13 janvier sa première injection de tryparsamide, et il est rapatrié le 15. Sur le bateau, il reçoit encore trois injections de tryparsamide et arrive dans le service de neuropsychiatrie le 13 février.

A son arrivée, sa présentation est presque normale, il parle assez aisément. Il est en train de reprendre du poids. Il est gêné par des mictions multiples : il urine immédiatement chaque fois qu'il a bu.

Dans ses antécédents, il a présenté de fréquentes hématuries et des épisodes dysentériques en Extrême-Orient, traités avec succès par l'émétine.

L'examen neurosomatique est pratiquement normal en dehors de la micropolyadénopathie.

Les examens complémentaires montrent divers éléments :

— Urines : 62,5 g de sucre; absence d'albumine.

— Sang : glycémie : 3,30 g. Vitesse de sédimentation : 30-70; formol leucogel est positif après une heure trente; plasmocytes en quantité exagérée de temps en temps mais non morulés. Présence de microfilaires diverses.

— Selles : polyparasitisme intestinal avec comme chef de file l'ankylostome en quantité.

— Cystoscopie : bilharziose vésicale.

— Liquide céphalorachidien : glucose : 2,54 g; albumine : 0,56 g; chlorures : 6,54 g. 73 éléments dont 84 % de lymphocytes, 9 cellules endothéliales et 7 polynucléaires.

— Electro-encéphalogramme : association de tracés désynchronisés et de très nombreux éléments paroxystiques delta.

— Examen ophtalmologique : fond d'œil : un discret œdème péripapillaire, P.A.R. à 40 pour une tension artérielle périphérique 12-7.

— Examen électrocardiographique : normal.

— Radiographie de la région abdominale : présence de deux filaires calcifiées et de trois masses opaques arrondies d'origine indéterminée.

— Encéphalographie gazeuse avec 60 cc d'air : montre une dilatation modérée des troisième et quatrième ventricules et de l'aqueduc.

Le liquide rachidien présente 22 éléments et 0,71 g d'albumine; le liquide céphalique, 222 éléments, 0,70 g d'albumine et surtout présence d'un trypanosome après centrifugation.

Il semble donc nécessaire de reprendre au plus tôt une thérapeutique trypanocide, car l'évolution centrale reste active. Le traitement avait été suspendu momentanément devant la présence de ce diabète.

Le malade présente une polyphagie et une polydipsie intense. Sa tension artérielle est de 10-6.

L'insuline est commencée le 20 mars à raison de 30 unités par jour et on décide de reprendre un traitement mixte tryparsamide-moranyl sous protection de la cortisone. Celle-ci est commencée le 22. Le 23 mars le malade reçoit 0,50 g de tryparsamide en solution dans la novocaïne à 1/200.

Dans les jours suivants, on note à plusieurs reprises de brefs épisodes aigus rappelant de très près des manifestations pithiatiques : larmes, implorations avec cris, gémissements rythmés, gestes implorants.

Le 27 au matin, crise d'agitation.

Les deux journées suivantes sont plus calmes. L'insuline ne fait pas diminuer la glycosurie au début, puis celle-ci accuse une chute de 2 % le 30, alors que la glycémie reste à 2,50 g.

Le 30 mars, arrêt de la cortisone, nouvelle phase d'agitation. On continue l'insuline et on le met au largactil et au phénergan.

Ce même jour des examens biologiques révèlent :

Urines : sucre : 2 g.

Sang : glycémie : 3,34 g.

Taux de prothrombine à 70 %.

Le temps de saignement est normal. Le caillot est irrétractile.

Hémogramme : G.R. : 4.240.000, G.B. : 4.800; plaquettes : 156.800; calcémie : 84 mmg; phosphorémie : 42 mmg; azotémie : 0,50 g.

Le delta cryoscopique corrigé est à 0°60.

Le test de Thorn montre une chute des éosinophiles de 88 à 40.

Le 3 avril, le malade reçoit 0,60 g de tryparsamide qui entraîne un certain choc et une recrudescence des troubles variés. On décide d'abandonner l'arsenic et malgré le diabète, de reprendre, associées au moranyl, de faibles doses de lomidine.

Du 7 avril au 3 mai, le malade recevra encore 6 g de moranyl (en 8 injections) et 15 cc de lomidine en 7 injections, dont 3 à 1 cc (0,375 g). Il reçoit en même temps de l'A.C.T.H. (100 mg pendant douze jours), puis de la cortisone, 200 mg pendant quatre jours; puis de l'hydrocortisone per os (100 mg pendant trente-cinq jours), puis 50 mg pendant vingt jours.

Son diabète a suivi une évolution très irrégulière qui a fait augmenter l'insuline jusqu'à 120 unités certains jours où la glycémie atteignait 4,50 g.

Son état psychique marque une amélioration progressive mais il est certain jour en précoma diabétique. Le 18 avril, apparaît un zona intercostal droit important et le même jour débute un abcès de la fesse droite qui, avec la cortisone associée, évolue vite et doit être incisé dès le 19 avril.

A partir du 23, le malade qui reçoit 90 unités d'insuline présente des poussées hypoglycémiques car il refuse parfois de s'alimenter aux heures prescrites. Sudation abondante, agitation, faim douloureuse, le sucre calme tout cela.

Le 3 mai présente un accident plus sévère... Il tombe dans le coma. La glycémie est alors à 1,4 g, le malade reçoit un peu de sucre intraveineux, s'éveille mais une heure après il est encore dans le coma et la glycémie est à 0,20 g. On pratique un resucrage intra-veineux et per os et on arrête momentanément l'insuline qui doit être reprise le 6 car la glycémie est à nouveau à 3,80 g.

L'amélioration psychique est cependant certaine. Mais le diabète demeure inquiétant avec des glycémies supérieures à 3 g, des glucosuries allant jusqu'à 96 g.

Une ponction lombaire est pratiquée le 10 mai, qui montre une amélioration nette (4,2 éléments et 0,33 g d'albumine). La ponction lombaire a été faite à 9 heures. A midi, il se refuse à manger et fait à nouveau un coma bien que la glycémie ne soit pas descendue au-dessous de 1,65 g. La conscience revient. Le lendemain, 28 mai, répétition du même accident mais le malade demeure prostré, somnolent, très opposant. Cet état dure toute la nuit et le lendemain malgré la réhydratation et le resucrage.

Le 29, à 13 heures, réveil spectaculaire et reprise immédiate d'un comportement normal sous l'effet de l'injection intraveineuse de 5 cg de Maxiton. Le lendemain, état normal malgré une glycémie à 5,72 g.

Les grosses doses d'insuline sont progressivement reprises.

Durant le mois de juin, amélioration psychiatrique.

Les bilans périodiques montrent :

— Sang : vitesse de sédimentation accélérée. Formol leucogel : positif après vingt-quatre heures, ou négatif.

Protides : 97 g ‰.

Rapport S/G : 1,8 et redescend le 1er juillet à 0,81 pour 43,5 g de sérines et 53,5 de globulines.

— Les électrophorèses montrent régulièrement une augmentation des gamma.

Nous ignorons l'évolution de sa trypanosomiase : en effet, nous n'avons pas osé faire de ponction lombaire depuis celle du 27 mai car le malade donne vraiment l'impression qu'il a une sensibilité extraordinaire aux agressions de tous ordres.

Les électro-encéphalogrammes ne sont guère améliorés et montrent un tracé désynchronisé associé à des bouffées lentes thêta et delta.

Du 1er juillet au 15 août, la cocarboxylase est associée à l'insuline, celle-ci est progressivement diminuée, puis enfin arrêtée. 30 unités depuis le 30 juillet, 20 unités depuis le 25 août, arrêt complet depuis le 20 octobre.

Les accidents hyper ou hypoglycémiques ont disparu. Les taux de glycémie se sont stabilisés entre 1 et 2 g % (dernier taux 1,29 après dix jours sans insuline. La glycosurie entre 0 et 5-6 g. Parallèlement, appétit normal et régulier, soif normale, diurèse aux environs de 1 litre.

Du 15 août au 20 novembre, le diabète se maintient avec une glycosurie entre 5 et 10 g et une glycémie entre 1 et 2 g.

Du 20 novembre au 23 février, la glycémie oscille entre 2 et 3 g et la glycosurie entre 20 et 40 g, avec un clocher à 64 g. Le 5 décembre, l'insulinothérapie est passée progressivement de 30 unités à 40 unités jusqu'au 23 juin, où la glycémie est à 1,81 g et la glycosurie entre 0 et 5 g.

Du 23 février au 10 avril, le diabète se stabilise avec une glycosurie entre 2 et 3 g, et une glycémie entre 1 et 2 g.

*
* *

OBSERVATION IV

Diabète aigu après kala-azar traité par diamidine. Apparition trente jours après la fin de la seconde cure lomidinique de 6,68 g. Durée de l'évolution : neuf mois.

(Observations de R. Glaise, J. Di Matteo, R. Denié et de Traverse.)

Mell... S..., gérante d'un magasin.

Aucun élément pathologique. Début fébrile en avril 1948.

Première onde fébrile : du 13 avril au 4 mai 1948, fièvre oscillante, frissons, diarrhée, avec apyrexie.

Leucopénie, séro-agglutination faiblement positive au paratyphique A fait poser le diagnostic de paratyphoïde. Deux mois d'apyrexie, la fièvre réapparaît.

Deuxième onde fébrile : fièvre oscillante, à maximum vespéral, avec frissons, amaigrissement, anémie, splénomégalie. La courbe fébrile, oscille entre 38° et 39° pendant treize jours; descend ensuite en lysis rapide. Anémie, anorexie, constipation, hépatomégalie (16 cm) et volumineuse splénomégalie. Absence de sucre dans les urines et glycémie normale.

— Hémoculture et coproculture négatives.

Hémogramme : G.R. : 2.600.000; G.B. : 1.900.

— Myélogramme subnormal (légère granulopénie).

— Séro-aglutination faiblement positive (1/4.000 antigène para C).

Sort le 8 octobre avec une anémie et une leucopénie.

Troisième onde fébrile : après dix-huit jours d'apyrexie, le 26 octobre, reprise de la température qui continue jusqu'au 10 novembre signant une infection parasitaire. Largement oscillante entre 37° le matin et 39°-40° le soir, avec acmé vers 18 heures, s'accompagnant de frissons violents, de pâleur, d'hépatomégalie modérée et de splénomégalie volumineuse.

Les examens montrent :

— Urines : absence de sucre et d'albumine.

— Hémoculture : négatif (streptocoque).

— Hémogramme : G.R. : 3.000.000, G.B. : 2.750; neutro : 42, éosino : 2; lympho : 20; grand lympho : 12; splénogramme : nombreuses leishmanies.

— Réaction de Gaté positive; protides : 93 g; sucre : négatif; albumine : 31 g.

— Globulines : 62 g; S/G : 0,50; thymol-test : 91.

— Electrophorèse : gamma globulines augmentées.

Traitement. — La malade reçoit du 16 novembre au 21 février, par voie intramusculaire, 15 injections de diamidine (lomidine), les deux premiers jours, une injection quotidienne de 0,175 g. Le troisième jour, une injection de 0,18 g, puis tous les deux jours, 0,25 g. Elle reçoit en tout 3,68 g de lomidine.

Le traitement paraît bien supporté et ne provoque pas le moindre malaise. Au bout de dix jours (à la cinquième injection), la température revient à la normale. La malade sort de l'Hôpital Cochin le 12 décembre, présentant une anémie et une splénomégalie.

Une nouvelle série de lomidine lui est pratiquée chez elle de 12 injections, à raison d'une tous les deux jours. Dose totale des deux séries : 6,68 g pour un poids de 55 kilos.

Au cours de la convalescence en Savoie, après de discrets prodromes à type de troubles visuels, subitement le 21 février 1949, apparaît une polydipsie de 4 à 5 litres par jour.

Rentrée à Paris, la malade est surveillée, les examens montrent une glycémie à 4,48 g, et une glycosurie à 62 g avec acidose.

Institution d'un traitement insulinique et on la renvoie à l'hôpital pour la seconde fois le 27 février.

La malade arrive dans un état de précoma avec une glycémie à 4,25 g, une R.A. à 24 volumes; corps cétoniques en abondance dans les urines. Une dose d'insuline à 69 unités est prescrite.

Le lendemain, les corps cétoniques ont disparu dans les urines, une glycémie à 1,48 g, une R.A. à 58 volumes.

Le 4 mars, glycémie : 3,55 g; glycosurie : 24 g; on institue un traitement antidiabétique avec un régime standard de 150 g d'hydrate de carbone et 3 injections de 20 unités d'insuline.

Le 25 mars, on diminue la dose d'insuline à 10 unités; la glycémie est alors à 2,07 g et la glycosurie nulle.

Le 4 avril, la glycémie est toujours de 2,07 g, on maintient l'insuline à 10 unités (I.P.Z.).

Nouvelle cessation de l'insuline du mois de mai à octobre 1949, on garde seulement le régime (130 g d'hydrate de carbone).

Amélioration du diabète, les auteurs prescrivent systématiquement 10 unités d'insuline (I.P.Z.). En novembre 1949, la glycémie est à 1 g et la glycosurie est faible.

*
* *

OBSERVATION V

Diabète transitoire apparu deux mois après un second traitement lomidinique de 2,80 g chez une malade atteinte d'un myélome multiple.

(Observation de SERRE et MIROUZE.)

M^me^ Henriette M..., 55 ans, professeur de lycée. — Dans les antécédents, on ne note aucun passé pathologique personnel; deux grossesses ont été menées à terme sans incident : les deux enfants sont en excellente santé.

A 49 ans (1944) s'est installée la ménopause. Des bouffées de chaleur gênantes et l'apparition d'une certaine obésité ont marqué cette étape de la vie génitale. Un essai thérapeutique par les œstrogènes n'a amené aucune amélioration.

L'histoire de la maladie actuelle peut être scindée en plusieurs épisodes.

Le premier épisode commence, semble-t-il, vers le mois de janvier 1950. Pendant cette période, aucun diagnostic ferme n'est posé. Au début, elle présente des douleurs lombaires et thoraciques assez vagues, mais qui, à gauche, ont tous les caractères de douleurs radiculaires. Les douleurs évoluent par poussées. Dans un second temps apparaissent des douleurs de la nuque, puis des douleurs sternales particulièrement intenses et exacerbées par les efforts d'éternuement. Les divers essais thérapeutiques (antirhumatismaux) ont tous été inefficaces.

Elle est vue pour la première fois par l'un de nous le 1er janvier 1950. On constate à ce moment-là :

a) *Exploration clinique :* douleurs vertébrales extrêmement vives avec irradiations radiculaires typiques dans la région dorsale basse; elles rendent impossible toute exploration de la mobilité vertébrale.

Cyphose dorsale inférieure.

Tuméfaction du manubrium sternal.

Par ailleurs, méritent d'être signalées une certaine adiposité, une tension artérielle à 18-12. Les autres explorations, thyroïdienne, génitale, nerveuse, sont toutes négatives.

b) *Explorations radiologiques :* la colonne vertébrale est très décalcifiée, de plus, il existe un tassement antérieur de la deuxième vertèbre dorsale et un véritable écrasement de la quatrième. L'absence d'images géodiques mérite d'être retenue.

c) *Explorations humorales :*

— Sédimentation globulaire 132-140 (indice 101). Sternogramme (au niveau de la tuméfaction) très sanglant, toutefois on note 18 % de plasmocytes.

— Analyse d'urines : ni sucre ni albumine.

Ce bilan sommaire permet de poser le diagnostic du myélome multiple des os.

Le deuxième épisode se situe entre le mois de janvier 1950 et le mois de septembre, il correspond à la période des divers essais thérapeutiques.

Le premier traitement a pour base : le repos absolu au lit, un régime riche en lait et en beurre, une thérapeutique vitaminique (D2) calcique à hautes doses et hormonales par œstrogènes.

Rapidement, une amélioration subjective a été observée, elle a porté sur les phénomènes douloureux et sur l'état général. Toutefois, la sédimentation demeurait très élevée 130-140 et sur les radiographies rachidiennes sont apparues quelques images géodiques, non observées jusque-là.

C'est alors qu'est décidé un nouvel essai thérapeutique par les diamidines (lomidine ou 25-12 R.P.).

Une première série est entreprise au début de juin 1950. Les trois premières injections sont faites à doses progressives (25,50 mg et 100 mg), à partir de la quatrième, 125 mg (5 cm^3) par injection, répétées tous les deux jours jusqu'à un total de 20. La malade a, au total, reçu 2,175 g de25-12 R.P., la série est terminée vers le 25 juillet.

L'amélioration fonctionnelle des douleurs est évidente; toutefois existe une certaine altération de l'état général, avec quelques troubles digestifs, un léger abaissement de la tension artérielle (15,5-10). Aucune amélioration n'est observée dans le domaine du trijumeau. La malade constate enfin une polydipsie, apparue vers la fin du traitement, qu'elle attribue naturellement à la hausse excessive de la température extérieure mais qu'elle voit disparaître paradoxalement avec l'arrêt de la chimiothérapie, malgré la persistance de la chaleur estivale. Elle néglige toutefois d'en faire part à son médecin traitant.

Après deux mois de repos, dans les premiers jours du mois de septembre, une deuxième série de 25-12 R.P. est mise en train; elle doit être interrompue en raison de l'apparition d'un syndrome clinique de diabète sucré (polydipsie, polyurie, amaigrissement et d'une baisse importante de l'acuité visuelle).

Le troisième épisode de la maladie commence ici : il correspond à l'installation du diabète sucré.

Il s'agit d'une diabète acidosique grave (62 g de glucose par litre, 125 g par vingt-quatre heures avec acétonurie) non compensé par le régime seul, puisque, après un mois de restriction hydrocarbonée, la glycosurie est encore de 44 g par litre et que l'acétonurie persiste. Après vingt jours d'insulinothérapie à faible dose (20 u par jour), le syndrome diabétique est très considérablement amélioré, l'acétonurie n'existe plus, la glycosurie n'est plus que 10 g par litre, l'acuité visuelle s'est améliorée. Ce traitement insulinique est alors réduit à 10 unités par jour.

Toutefois, l'hospitalisation de la malade est décidée afin d'explorer plus complètement le syndrome diabétique.

L'ensemble des explorations est pratiqué avec un régime de 150 g d'hydrate de carbone par vingt-heures et sous insulinothérapie (10 u avant le repas de midi sont injectées tous les jours depuis dix jours).

a) *Examen clinique :* il n'apporte aucun élément objectif complémentaire, même tuméfaction sternale, même cyphose. Aucune anomalie morphologique : la constitution et le caractère sont ceux d'une femme en période postménopausique. Les artères périphériques battent toutes également, les réflexes tendineux sont tous présents, la tension artérielle est de 15-10.

b) *Exploration radiologique :* Sur l'ensemble du squelette (rachis, bassin, fémur, humérus, clavicules, omoplates, crâne), on trouve de multiples petites images géodiques, arrondies, découpées à l'emporte-pièce, tout à fait évocatrices du myélome multiple. Il existe de plus une décalcification diffuse sur le squelette vertébral, avec tassement de certaines vertèbres et ébauches ostéophytiques.

c) *Explorations hématologiques et histologiques :*

— Hémogramme : G.R. : 3.800.000, G.B. : 4.500; plaquettes : 150.000; réticulocytes : 15.000; hémoglobine : 9 %; valeur globulaire : 1,2 %; concentration hémoglobinique : 115 %; polynucléaires neutrophiles : 74 %; éosinophiles : 4 %; lymphocytes : 18 %; monocytes : 4 %.

— Sternogramme : la tumeur sternale est très hémorragique et on ne ramène qu'une moelle très diluée par le sang.

— Iliogramme : encore très dilué, il renferme toutefois 7 % de plasmocytes absolument caractéristiques à cytoplasmes non vacuolisés.

Etude histologique du foie (prélevé par ponction biopsie) : hyperplasie et hypertrophie kupférienne; stéatose parcellaire minime, anisocaryose franche, charge glycogénique moyenne.

d) *Explorations humorales :* elles ont été réalisées de façon assez complète.

Syndrome diabétique : il est bien stabilisé avec 10 unités d'insuline journalière, glycémie 1,500 g; réserve alcaline, 53 cm^3 de CO^2 %; glycosurie, 2,30 g par litre. Pas d'acétonurie. Mais la suppression de l'insuli-

nothérapie entraîne rapidement l'aggravation du syndrome biologique. Après trente-six heures d'interruption, la glycémie est 2,24 g; réserve alcaline, 46 cm^3 de CO^2 %; glycosurie, 21 g ‰.

Lipides : sous insuline, cholestérol total 2g; après suppression d'insuline : cholestérol total 3 g; cholestérol estérifié 1,65. Rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total : 55 %. Lipides totaux : 10,40 g par litre.

Protides et corps azotés : protides totaux, 93,5 g par litre. Après arrêt de l'insulinothérapie, 83 g par litre.

Gamma-globulines : diminuées.

Bêta-globulines : élevées.

Alpha-globulines : normales.

Azotémie : 0,25 g par litre; uricémie : 36 mg par litre; urines : absence de porphyrinurie; pas d'albumine; créatinine : 1 g par litre; uricurie : 0,37 g par litre.

Phosphore et calcium :

Dans le sang. — Calcémie : 102 mg par litre; phosphorémie en P : 30 mg par litre; phosphatases alcalines : 2 unités Bodansky pour 100 centimètres cubes.

Dans les urines. — Calcinurie en Ca : 95 mg par litre; phosphaturie : 83 mg par litre.

Divers. — Tests sérologiques hépatiques : thymol-test et céphaline, cholestérol-tests négatifs.

Fer sérique : 2,54 mg par litre.

Alloxaménie (dosée par le Professeur agrégé Loubatières) : 0,52 mg par litre.

Glutathion : le dosage n'a pu être réalisé en raison des précipités anormaux avec l'acide trichloracétique.

e) *Données complémentaires :* examen ophtalmologique : F.O.G. rétinopathie exsudative à minima du pôle postérieur, sans hémorragies; F.O.D. sans particularité.

Les Professeurs Brumpt et Meyer signalent dans un cas de Kala Azar traité par la lomidine l'apparition dès le premier jour d'une glycosurie et d'une hyperglycémie légère.

Ils ont poursuivi cette thérapeutique associée à l'insuline et ont observé la disparition de ce petit syndrome diabétique.

LE DIABETE — SES CARACTERES

I. — Aspect général.

Ce diabète sucré a des caractères très particuliers : il est transitoire et a une durée moyenne de quatre mois.

Nous savons qu'il n'est pas rare de voir s'installer, après un diabète transitoire, d'une façon plus ou moins immédiate, un diabète authentique, chronique au sens évolutif, et répondant à la définition qu'en donnent les diabétologues AMBARD et CHABANIER ou celles de MM. Marcel LABBÉ, BOULIN, MAURIAC, AUBERTIN (obs. 3-5).

II. — Son début.

Le début de ce diabète est en général brutal, le malade, dans la plupart des observations, attire lui-même l'attention sur quelques signes fonctionnels, qu'il est classique de considérer comme représentant le syndrome clinique du diabète.

Ces signes sont : la polydipsie, la polyurie avec une intensité assez forte variant de six litres à dix litres, la polyphagie moins fréquente que les symptômes précédents.

Il n'a pas été relevé d'autre signe de début, de la série diabétique.

Le laboratoire nous fournit, malheureusement, la confirmation du syndrome, que quelques jours après l'apparition de la polyurie ou de la polydispie.

Les résultats du dosage de la glycémie, comme ceux de la glycosurie sont assez élevés.

Ce diabète est spontanément acidosique.

III. — Son évolution.

Le diabète présente une variabilité capricieuse de sa glycé-

mie. Une hyperglycémie très accusée; une glycosurie généralement proportionnelle à l'intensité de la glycémie; une polydipsie relative; aucun trouble du métabolisme des protéines.

Sensible à l'insuline, sauf dans l'observation 1. Une tolérance excellente est observée, malgré l'intensité de l'hyperglycémie et de la glycosurie, et parfois malgré la présence d'une acidocétose.

Remarquons tout de suite qu'il n'existe aucune complication vasculaire cutanée ou nerveuse évidente, comme dans les diabètes hormonaux habituels.

Un examen histopathologique du foie réalisé par SERRE et COLL parle contre un diabète extrapancréatique par l'absence de stéatose périphérique franche et de noyaux vacuolaires (MIROUZE).

ETIOLOGIE

Avant d'incriminer la responsabilité de la lomidine, il faut nécessairement envisager le rôle possible des maladies qui ont provoqué l'utilisation de ce produit.

1° Le diabète et les diverses infections observées chez les cinq malades.

Observations I-II. — Malades atteints de troubles mentaux, traités par trypanosomiase d'inoculation.

Les troubles mentaux. — Après une évolution capricieuse ont abouti au tableau de schizophrénie.

Aucune cause organique n'est à retenir ici.

Les anomalies électro-encéphalographiques, contemporaines de ces troubles mentaux et antérieures à l'inoculation de la trypanosomiase ne sont pas un témoin indiscutable d'une lésion, voire d'une souffrance diencéphalique, en l'absence d'autres manifestations neuroendocriniennes ou biologiques.

De toute façon, le diabète est apparu sans relation chronologique avec les troubles mentaux.

Une même cause ne peut être retenue à l'origine des syndromes schizophréniques et des diabètes.

La trypanosomiase localise électivement ses processus encéphalitiques au niveau du diencéphale.

Chez nos deux malades, l'évolution de la trypanosomiase a été arrêtée avant la période encéphaloméningée; cependant il faut remarquer en dehors des modifications biologiques habituelles à la première période, de discrètes altérations de l'électrogénèse cérébrale. Quarante jours après l'inoculation de *trypanosoma gambiensé*, l'électroencéphalogramme montre des tracés

perturbés comportant des rythmes théta importants surtout en région antérieure et moyenne, perturbations non retrouvées dans l'électro-encéphalogramme antérieur à l'inoculation (obs. I).

On note malgré quelques perturbations électro-encéphalographiques de l'observation II, une nette amélioration de l'électrogénèse cérébrale après l'inoculation de *trypanosoma gambiensé*.

Ces éléments sont-ils suffisants pour retenir une atteinte diencéphalique susceptible d'expliquer les perturbations importantes du métabolisme glucidique ?

Il est difficile de répondre, mais on doit remarquer que même à une période tardive de l'évolution de la trypanosomiase naturelle, des désordres métaboliques aussi importants sont exceptionnels.

Observation III. — Trypanosomiase humaine africaine.

La trypanosomiase est confirmée cliniquement et biologiquement.

Les travaux de Gasq, réalisés sur 71 trypanosomés à la période d'état dont 33 en première période et 38 en deuxième période montrent que la glycémie des adultes en première période et deuxième période se révèle la même que celle d'individus sains, placés dans les mêmes conditions de régime et de vie.

D'autre part, Ziera Locatelli, sur le métabolisme des hydrates de carbone dans la trypanosomiase animale montre une hypoglycémie qui progresse jusqu'à la mort des animaux, avec comme conséquence anatomique une augmentation de nombre et de volume des îlots de Langerhans.

La glycorachie tend à suivre les mouvements de la glycémie.

Monnet signale une légère hyperglycémie, mais il n'a jamais été signalé, même à une période tardive de l'évolution de la maladie, des désordres glycémiques aussi importants.

A la lumière de ces travaux, il nous est difficile de rattacher ces désordres importants du métabolisme des glucides à la trypanosomiase.

Observation IV. — Le fait crucial qu'on doit avoir présent à l'esprit, avant toute discussion dans le « diabète aigu après kala-azar » est l'apparition tardive de ce diabète; après guérison de l'infection leishmanienne, et vingt-quatre jours après la fin de la deuxième série de diamidine.

On doit éliminer l'hypothèse d'un diabète dû au kala-azar.

On connaît bien l'apparition d'un diabète au cours d'infections chroniques ou aiguës très variées (oreillons et pancréatite ourlienne; paludisme avec lésions anatomiques spécifiques d'après L. Rau).

Le tropisme réticulo-endothélial des leishmanioses porte parmi les viscères abdominaux, sur le couple hépatosplénique, épargnant théoriquement le pancréas, dont l'atteinte histologique n'a jamais été signalée.

Saha Banerjee signale une hypoglycémie dans le kala-azar.

L'argument majeur, venant à l'encontre de l'hypothèse du diabète leishmanien, est la date d'apparition de ce diabète qui est survenue après la guérison clinique et biologique du kala-azar.

Observation V. — Dans l'observation de Serre et Coll; le myélome multiple revêt une forme osseuse plutôt pseudo-tumorale que pseudo-leucosique; il est donc à faible tendance infiltrante et en second lieu il n'est pas viscérotrope.

Le rein est fonctionnellement parfait.

Les examens histologiques le confirment; car il n'existe aucune infiltration sinusoïdale ou vasculaire plasmocytaire, comme c'est la règle dans les formes à tropisme viscéral.

D'autre part, Snapper n'a jamais vu apparaître de diabète sucré au cours de l'évolution de myélome.

On ne peut donc raisonnablement invoquer ici une infiltration plasmocytaire langerhansienne responsable du diabète.

2° Le diabète et la responsabilité de la lomidine.

Le rôle toxique des diamidines retient davantage l'attention.

La chimiothérapie lomidinique reste en effet le seul mécanisme étiologique commun aux cinq observations.

L'absence de glycosurie; une glycorachie normale avant la thérapeutique diamidinée; l'apparition de polydipsie et de polyurie à la fin d'une première série, immédiatement reversible à l'arrêt des injections (obs. V), la révélation d'un diabète aigu à la reprise du traitement (obs. III), représentent des arguments qui font envisager à leur tour le rôle diabétogène de la lomidine.

La date d'apparition très tardive de ce diabète (jusqu'à six mois) peut paraître un argument contre l'hypothèse d'un mécanisme toxique.

D'autre part, SNAPPER n'a jamais observé de troubles du métabolisme glucidique chez les malades ayant eu un traitement lomidinique.

Le rôle des pentamidines et le 25-12 R.P. ou lomidine en particulier, ne peut être nié dans les modifications du métabolisme des hydrates de carbone.

PHYSIO - PATHOLOGIE

Les diabètes chimiques sont, jusqu'à ce jour, peu nombreux.

Dans le domaine expérimental, le plus connu reste le diabète alloxanique que l'anglais SHAW DUNN décrivait le premier en 1943, en même temps qu'il signalait l'action nécrosante de l'alloxane sur les cellules langerhansiennes.

Depuis, la notion de diabète chimique ou toxique s'est considérablement développée : de nombreuses substances chimiquement voisines de l'alloxane (méthyl-alloxane, alloxanthine, acide dialurique, oxine dithizone, etc.) se sont révélées douées du même pouvoir diabétogène.

De plus en 1948, GRIFFITH réussissait à provoquer chez le lapin, un diabète sucré par injection intrapéritonéale d'acide urique après avoir abaissé, par un régime approprié le glutathion.

Ce nouveau type de diabète a tous les caractères d'un diabète alloxanique; il ne faut pas oublier du reste que l'alloxane et l'acide urique sont très proches chimiquement puisque l'alloxane est un produit d'oxydation de l'acide urique; or elle agit, entre autres mécanismes, en provoquant un diabète pancréatoprive par nécrose des îlots de Langerhans.

Le diabète de nos malades a tous les caractères du diabète pancréatoprive, nous l'avons vu au chapitre du « Diabète - Ses caractères »; mais il est plus difficile de rétablir, a posteriori, les particularités qui font l'originalité du diabète alloxanique.

Le taux de glutathion en particulier n'a pu être précisé; le seul dosage de l'alloxane a été effectué par le professeur LOUBATIÈRES (obs. V), et montre une élévation anormale de son taux sanguin, mais il est difficile de tirer de ce seul chiffre des arguments formels de l'originalité toxique.

Toutefois, il semble que, par l'interrogatoire, on soit à même de reconstituer dans nos observations les trois étapes classiques du diabète alloxanique :

— Premier stade de syndrome clinique diabétique à la fin de la première série diamidine (non vérifié malheureusement par dosages humoraux); il correspond au stade hyperglycémie transitoire du diabète alloxanique;

— Deuxième stade de disparition de toute symptomatologie diabétique; c'est l'équivalent du stade de guérison ou d'hyperglycémie par épuisement langerhansien d'origine alloxanique;

— Troisième stade de diabète définitif du traitement diamidiné; il est comparable par tous ses caractères au diabète définitif alloxanique.

Bien que nous n'ayons pas actuellement d'arguments absolument formels pour identifier le diabète diamidiné relaté, nous possédons tout un faisceau de présomptions de grande valeur en faveur de son origine toxique. Ce rapprochement paraît encore plus légitime si on s'en rapporte à l'étude chimique du 25. 12 R.P.

La lomidine ou diamidino 4-4' diphénoxypentane est une pentamidine dérivée comme toutes les pentamidines de la guanine. Par hydratation, la guanine se transforme en xanthine et par oxydation la xanthine se transforme en acide urique.

On retrouve donc très aisément les chaînons qui conduisent aux substances diabétogènes.

Mais il semble que, malgré la logique et la rigueur des faits expérimentaux que nous avons pris pour base, la rareté des diabètes diamidinés et la courte évolution des observations I, II, IV, plaident contre notre argumentation.

Rappelons ici l'expérimentation de Glaisse et ses collaborateurs sur quelques chiens, celle de Wien, Freeman et Scotchs.

Si on excepte la phénamidine qui provoque une hypoglycémie après une hyperglycémie transitoire, on peut dire qu'au-

cune action sur le métabolisme des glucides n'apparaît avec évidence; c'est aussi la conclusion de Gasq et Lapeysonnie qui ont suivi régulièrement les variations de la glycémie après injection de lomidine chez le noir sain et le noir trypanosomé; même conclusion de l'enquête en A.E.F.

En résumé, le mécanisme de cette perturbation du métabolisme des hydrates de carbone se rapprocherait peut-être de celui des diabètes toxiques : alloxanique-urique.

VARIABILITÉ DES RÉPONSES AUX INJECTIONS DE LOMIDINE

Si l'on regarde de plus près le groupe des pentamidines, se classent certaines substances telle la synthaline dont l'action sur les hydrates de carbone ne peut être niée. RIZARD, dans sa thèse, souligne la variété des réponses, au lieu d'une hypoglycémie, une élévation plus ou moins élevée de la glycémie.

Ces faits soulignent la variété des réponses, une même substance peut être tantôt hypoglycémiante, tantôt hyperglycémiante, tantôt sans action sur le métabolisme des hydrates de carbone (GASQ-LAPEYSONNIE).

Pour illustrer cette variabilité de réponses nous retracerons l'observation d'un coma hypoglycémique, après traitement lominidique d'une maladie de Kalher.

Har..., âgé de 44 ans, marin, entré dans le service de M. le Professeur BONNIN, de Bordeaux, clinique des maladies tropicales, le 24 février 1956 « sans diagnostic ».

Le passé de ce malade comporte le 21 février des manifestations douloureuses dans la région ombilicale avec irradiations lombaires. Ces douleurs de plus en plus intenses entraînent l'insomnie; avec atteinte de l'état général, amaigrissement, température, asthénie croissante, pâleur.

A son entrée dans le service, les examens biologiques donnent les résultats suivants :

— Urines : absence de sucre et trace d'albumine, nombreux leucocytes, hématies, cylindres granuleux et hyalins.

— Sang : urée : 0,38 g; glycémie : 0,95 g; B.W. : négatif.

— Myélogramme : présence de plasmocytes. Orienté par la plasmocytose, un *examen radiologique* est pratiqué et montre un argument de poids pour l'élaboration du diagnostic. Les radiographies des deux

jambes et du crâne montrent « nombreuses lésions osseuses de petit volume, à contours nettement arrondis, sans aucune condensation périphérique avec siège d'élection crânienne ». Images pseudo-kystiques.

— Les phosphates sanguins : 1,90; calcium sanguin, 65 mg.

Le diagnostic de maladie de Kalher étant posé, on pratique la veille de l'installation d'un traitement lomidinique une série d'examens qui montrent en outre :

— Urines : absence de sucre, traces d'albumine.

— Sang : glycémie, 0,80 g.

Le 16 avril, institution de traitement lomidinique à raison de deux ampoules par jour tous les deux jours, jusqu'au 23 avril. Le malade reçoit 1 gramme de lomidine.

Le 24 avril, le malade présente un état de coma hypoglycémique avec 0,32 g de glycémie, qui est équilibré difficilement par une perfusion de deux ampoules de sérum glucosé hypertonique, puis par 20 cc de sérum glucosé hypertonique.

Les travaux expérimentaux confirment ces réponses aux injections de diamidines : la pancréatectomie n'est pas diabétogène chez le lapin, les extraits hypophysaires totaux sont hypoglycémiants chez le rat.

Il ne faut pas, à notre sens, établir entre l'hypo et l'hyperglycémie, de différence absolue.

Les périodes de suractivité précèdent souvent le fléchissement définitif. En second lieu, les aptitudes réactionnelles du pancréas par exemple sont différentes d'une espèce à une autre, souvent d'un individu à l'autre dans une même espèce, parfois d'un jour à l'autre chez le même individu.

Ces faits ne s'inscrivent nullement contre les substances qui, par ailleurs, et dans des domaines très variés, ont amplement fait leur preuve, mais ils doivent inciter à surveiller le taux de glycémie.

CONCLUSIONS

Nous avons réuni cinq observations de diabète « transitoire » apparu après un traitement lomidinique.

Le petit nombre de ces observations malgré l'usage largement répandu de cette thérapeutique est à souligner.

La responsabilité de la lomidine dans l'apparition de ce diabète paraît cependant indiscutable.

Le mécanisme de cette perturbation transitoire du métabolisme des hydrates de carbone se rapprocherait peut-être de celui des diabètes toxiques : alloxanique et urique.

L'injection de lomidine peut réaliser dans nombre de cas des modifications peu importantes « transitoires » (hypo et hyperglycémie) du métabolisme glucidique.

Dans des cas peut-être exceptionnels, les cures de lomidine apportent des perturbations plus importantes et plus durables.

La bonne tolérance du diabète et sa rapide évolution vers la guérison sont des arguments qui posent le problème de sa fréquence.

Des enquêtes systématiques en milieu de trypanosomiase ou de leishmaniose devraient apporter des précisions.

De toute façon si ces faits doivent inciter à une surveillance systématique du métabolisme des hydrates de carbone à l'occasion du traitement lomidinique, ils ne sauraient diminuer la valeur sociale de cette drogue.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen :

R. SIGALAS

Vu, le Président du Jury,

H. BONNIN

Vu et permis d'imprimer.

Bordeaux, le 28 juin 1956.

Le Recteur,

E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

ASTRUC. — Contribution à l'étude de la schizophrénie. Thèse Paris, 1954.

BURN (J.-H.). — Alloxan diabets. II[e] Congrès international de thérapeutique, Bruxelles, 10 et 11 juin 1949.

CORDIER (A.), BOUCKAERT (J.-P.). — Etude de la glycémie et action du sérum glucosé et de l'insuline dans quelques cas de trypanosomiase expérimentale. Compte rendu de la Société Biologique, 1927, t. LXLVI, p. 971.

DUBOIS (A.), BOUCKAERT (J.-P.). — L'hypoglycémie au cours des trypanosomiases expérimentales. Compte rendu de la Société Biologique, 1927, t. LIXVI, p. 431.

DUTERTRE (J.). — Contribution à l'étude de l'encéphalite de la maladie du sommeil. Thèse Bordeaux, 1955.

GLAISSE (R.), DIMATEO (R.), DENIL (R.), et DE TRAVERSE (P.-M.). — Diabète aigu après kala-azar traité par la diamidine. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1950, n[os] 3 et 4.

GALLAIS (P.) et coll. — L'encéphalite de la trypanosomiase. *Rev. Neurol.*, 1955, n° 2, p. 467.

— Conception actuelle de la trypanosomiase humaine africaine. *Rev. du Prat.*, 1956, n° 8, pp. 824 à 838.

— Trypanosomiase expérimentale. *Méd. Trop.*, 1953, n° 6, pp. 784-843.

GRIFFITHS (M.). — Uric acid diabete. *J. Biol. Chem.*, 1938, n° 172, pp. 853-854.

GASQ et LAPEYSONNIE. — Les diamidines aromatiques. Incidents de traitement. Action sur la glycémie. *Bull. Méd. A.O.F.*, 1948, t. v, fasc. 1.

GASQ (M.). — Glycémie et glycorachie comparées chez le noir sain et le noir trypanosomé. *Méd. Trop.*, 1950, n° 1, pp. 105-111.

— Glycémie et glycorachie comparées chez le noir sain et le noir trypanosomé. *Bull. Méd. de l'A.O.F.*, 1948, t. v, fasc. 1.

GAVRILA et CAHA. — L'action d'un composé polyméthylé de la guanine sur la glycémie. Compte rendu de la Soc. Biol., 1954, t. LXVI.

LAUNOY (L.). — Métabolisme des glucides dans les trypanosomiases. Conséquences thérapeutiques de cette étude. *Actual. Pharmacol.*, 1950, 2e série.

LE MELLETIER (J.-J.). — Les troubles de la glyco-régulation d'origine nerveuse. Thèse Paris, 1937.

LOUBATIERES (A.). — Hyperalloxanémie et diabètes sucrés. Compte rendu de la Soc. Biol., 1950, pp. 463-465.

MILETTO (G.). — Notes sur le liquide céphalo-rachidien dans la trypanosomiase humaine africaine. *Sem. des Hôp.*, 1951, n° 11, pp. 409-416.

MONNET (A.). — Aperçu sur l'état humoral des trypanosomés. *Méd. Trop.*, 1950, n° 6, pp. 1062-1067.

MIROUZE. — Le foie diabétique. Aspects hormonaux. *Monographie expérimentale scientifique française.*

PILLE (G.). — Considérations pharmacodynamiques des diamidines et leurs utilisations dans les trypanosomiases. *Méd. Trop.*, 1953, p. 858.

RIZARD (R.). — Contribution à l'étude de la synthaline dans le traitement du diabète. Thèse Lyon, 1950.

SAHA (L.), BANERJEE (C.). — Kala-azar et métabolisme des hydrates de carbone. *Bull. de l'Institut Pasteur*, 1924.

SERRE et MIROUZE. — Diabète sucré au cours de traitement d'un myélome multiple par la diamidine. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, nos 5-6, pp. 201-207.

ZIERA LOCATELLI. — Sur le métablisme du glucose dans la trypanosomiase. Compte rendu de la Soc. de Biol., 1930, t. CV, pp. 449-451.